

Assistance médicale à la procréation

Principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques

D^r Samuel Salama¹, D^r Michaël Grynberg¹, D^r Frédéric Lamazou¹, D^r Nelly Frydman^{2,3}, P^r René Frydman^{1,3}, P^r Renato Fanchin^{1,3}

1. AP-HP, service de gynécologie-obstétrique et de la reproduction,

2. AP-HP, service d'histologie, embryologie, cytogénétique à orientation en biologie et génétique de la reproduction,

3. Inserm, U782, Clamart, F-92140,

1,2. hôpital Antoine-Béclère, Clamart, F-92141 ; univ Paris-Sud, Clamart, F-92140

renato.fanchin@abc.aphp.fr

Objectifs

- Argumenter la démarche médicale et expliquer les principes de l'assistance médicale à la procréation.

INTRODUCTION

Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont un outil indispensable à la prise en charge de l'infertilité du couple. Elles sont définies par l'ensemble des pratiques cliniques et biologiques permettant, devant la demande d'un couple, la procréation en dehors du processus naturel. Actuellement, environ 15 % des couples consultent un jour pour infertilité. En France, entre 25 000 et 30 000 couples par an sont concernés par l'AMP et consultent un centre agréé parmi la centaine que compte le pays. Pour la seule année 2004, sur 110 000 tentatives d'AMP, 17 000 ont abouti à une naissance, ce qui représente 2,3 % des naissances totales. Depuis plusieurs années, la médecine de la reproduction s'est progressivement individualisée au sein de la spécialité de gynécologie obstétrique. Elle nécessite la prise en charge globale du couple infertile par des médecins spécialistes, ce qui comprend les explorations préalables en vue d'établir l'origine de l'infertilité (v. item 29) et, au terme de celles-ci, le choix de la technique la plus adaptée à l'obtention de la grossesse.

L'AMP est encadrée depuis le 29 juillet 1994 par une législation qui s'intègre dans les lois dites « de bioéthique », révisées le 6 août 2004, et avec comme base référentielle le Guide de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP (arrêté du 12 janvier 1999), afin de prévenir d'éventuelles dérives.

Il existe des prérequis avant prise en charge en AMP :

- couple hétérosexuel dont les deux membres sont vivants et en âge de procréer ;
- vie commune depuis plus de 2 ans (livret de famille, attestation de concubinage) ;
- documents attestant de l'identité des deux partenaires ;
- sérologies datant de moins de 1 an (VIH 1 et 2, VHB, VHC, syphilis) ;
- consentement écrit des deux membres du couple.

La réalisation d'une AMP chez un couple infertile ne peut être envisagée sans un bilan comprenant les examens suivants :

- examen clinique complet des deux partenaires ;
- exploration du cycle comprenant au minimum une courbe de température et un dosage de FSH et estradiol en début de cycle (J2-J5) ;
- exploration de la perméabilité tubaire : hystérosalpingographie ou épreuve au bleu coelioscopique ;
- exploration de la fonction spermatique : spermogramme, spermocytogramme, spermoculture.

L'ensemble des bilans et des techniques d'AMP est pris en charge à 100 % (6 tentatives d'inséminations artificielles et 4 tentatives de FIV) après un accord préalable avec l'Assurance maladie. Une cellule d'écoute et de soutien psychologique est nécessaire au sein des équipes d'AMP pour les couples qui en ressentent le besoin.

Le recours aux techniques d'AMP peut aujourd'hui s'envisager dans plusieurs situations :

- aider les couples infertiles à obtenir une grossesse ;
- prévenir la transmission de maladie(s) génétique(s) ou chromosomique(s) chez des couples à risque ;
- prévenir le risque de transmission de maladie sexuellement transmissible au sein du couple (VIH, VHB) ;
- préserver un potentiel de fertilité en cas de traitement stérilisant (chimiothérapie, radiothérapie).

STIMULATION OVARIENNE

Elle est très largement employée dans la thérapeutique de l'infertilité, initialement pour corriger un trouble de l'ovulation, puis afin d'augmenter le nombre d'ovocytes disponibles par cycle et, ainsi, les chances de fécondation. Avec le développement des techniques de monitoring de la réponse ovarienne (dosages hormonaux et échographie), la stimulation s'associe presque systématiquement aux cycles d'AMP.

Trois différents types de stimulation de l'ovulation doivent être distingués.

✓ **La stimulation monofolliculaire** est destinée à obtenir la croissance et la maturation d'un seul follicule. Cette technique est essentiellement utilisée chez les patientes dont le facteur principal d'infertilité est un trouble sévère de l'ovulation. Pour ces patientes qui n'ovulent que rarement, l'obtention d'un seul follicule préovulatoire est en général suffisante pour atteindre la grossesse.

✓ **La stimulation paucifolliculaire** est destinée à obtenir la croissance et la maturation de 2 ou 3 follicules, ce qui permet d'augmenter le nombre d'ovocytes et donc la probabilité de fécondation. Elle représente la technique de choix des stimulations hors fécondation in vitro (FIV) chez les patientes ayant des ovulations régulières ou présentant des troubles mineurs de celles-ci. Par ailleurs, ces cycles peu stimulés sont associés à un risque faible de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) [v. encadré] et de grossesses multiples, lorsque le monitoring est attentif.

✓ **La stimulation plurifolliculaire** (ou hyperstimulation ovarienne contrôlée) vise à obtenir un grand nombre de follicules préovulatoires, en vue d'une FIV. L'écueil de ces traitements est le risque de SHO, l'incidence de grossesses multiples étant liée au nombre d'embryons transférés.

Rappels de physiologie ovarienne

En fin de phase lutéale du cycle précédent, et en début de phase folliculaire (phase de transition lutéofolliculaire), les sécrétions du corps jaune (progestérone, estradiol et inhibine A) s'atténuent, levant ainsi le rétrocontrôle négatif de ces hormones sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypophyse sécrète alors des quantités progressivement croissantes de FSH (ouverture

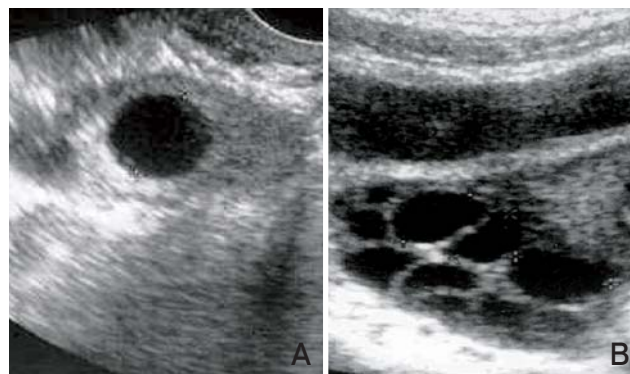


Figure 1 Monitoring échographique de la stimulation.

A → Ovaire avec un follicule dominant en cycle naturel.

B → Ovaire multifolliculaire en cycle stimulé.

de la fenêtre FSH), permettant le recrutement et la croissance des follicules ovariens antraux (2-9 mm de diamètre en échographie), dont le développement avait été initié plusieurs mois auparavant, indépendamment des gonadotrophines. La croissance et la maturation des follicules antraux entraîne une sécrétion progressivement croissante d'estradiol et d'inhibine B qui contrôlent négativement la sécrétion de FSH hypophysaire (fermeture de la fenêtre FSH). Les follicules ovariens, dont la croissance est FSH-dépendante, vont alors subir un processus d'atrésie. Seul le follicule dit dominant, qui possède une sensibilité accrue à FSH, peut poursuivre son développement malgré la chute de cette hormone. La chute de FSH vers le milieu de la phase folliculaire est donc un phénomène clé dans le processus de dominance folliculaire. La sécrétion croissante de certaines hormones (estradiol et en moindre degré progestérone) par le follicule préovulatoire (16 à 22 mm de diamètre) va permettre la décharge ovulante de LH (pic de LH) par l'hypophyse. Ce pic de LH induit, après 36 à 40 heures, les processus de maturation finale et d'ovulation, vont entraîner l'expulsion de l'ovocyte préablement contenu dans le follicule. Cet ovocyte est secondairement capté par la trompe, en attente d'une fécondation.

Stimulation de l'ovulation hors fécondation in vitro

Elle est principalement indiquée lorsque le bilan d'infertilité ne met pas en évidence d'obstruction tubaire (au moins une trompe perméable). L'objectif est d'obtenir un ou deux follicules matures, en mimant la physiologie et en privilégiant l'action de la FSH (instrument majeur de la croissance et de la maturation folliculaires). D'un point de vue pratique, le principe physiologique de la stimulation ovarienne est d'empêcher le processus de monodominance folliculaire par le maintien des taux circulants de la FSH au-dessus du seuil de sensibilité à la FSH d'un certain nombre de follicules antraux.

Elle s'adresse généralement à des patientes présentant une anovulation d'origine non hypothalamique (à gonadotrophines non basses) ou une dysovulation.

QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Cette question est directement liée à l'item 29 du module 2, et ne semble pas pouvoir s'articuler sans ce dernier.

Donc, après un bilan complet, réalisé au bon moment, il convient de proposer au couple une prise en charge honnête et rationnelle. Les points suivants sont nécessaires à connaître :

- indication de la technique (insémination intraveineuse, FIV, ICSI, don...) en fonction du terrain et du bilan ;
- risques liés à la technique : syndrome d'hyperstimulation ovarienne, grossesses multiples... ;
- connaître les principales étapes d'un couple en FIV ;
- résultats des différentes techniques ;
- reconnaître un syndrome d'hyperstimulation ovarienne ;
- technique du diagnostic préimplantatoire : alternative au diagnostic prénatal (item 31, module 2).

Diverses techniques permettent d'obtenir une stimulation paucifolliculaire.

✓ **Inducteurs de l'ovulation** : le citrate de clomifène (Clomid), pris du 2^e au 6^e jour du cycle, stimule la sécrétion de FSH du fait de ses propriétés anti-estrogènes exercées au niveau des sites hypothalamiques-hypophysaires (signal de carence en estrogènes). Lorsque le(s) follicule(s) est(sont) mûr(s), la décharge ovulante de LH survient spontanément. Cet inducteur de l'ovulation nécessite l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Peu coûteux, il n'est désormais indiqué qu'en cas de troubles de l'ovulation entrant dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

✓ **Administration de gonadotrophines exogènes** (FSH seule ou combinaison FSH-LH). Elles agissent directement au niveau des follicules antraux qui possèdent des récepteurs spécifiques. Elles peuvent être utilisées dans tous les types de troubles de l'ovulation dès lors qu'il existe des follicules antraux (sensibles aux gonadotrophines). Extraite de l'urine de femmes ménopausées ou d'origine recombinante, la FSH (50 à 150 unités) est administrée depuis le début de la phase folliculaire, jusqu'à obtention des critères de maturité folliculaire (follicule de 16 à 22 mm de diamètre et sécrétion de 200-300 pg/mL d'estradiol par follicule au terme de sa croissance), avec des posologies adaptées en fonction du monitoring régulier. Des gonadotrophines à action LH (gonadotrophine chorionique [hCG] ou LH recombinante) peuvent être utilisées comme complément à la FSH au cours de la croissance folliculaire stimulée. Elles sont également presque systématiquement nécessaires au déclenchement de l'ovulation (en général de l'hCG, 5 000 UI en IM), ce qui permet une meilleure synchronisation entre le phénomène ovulatoire et l'insémination in vivo (rapports sexuels programmés) ou artificielle.

✓ **Pompe à GnRH** : elle nécessite une intégrité organique et fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Sa principale indication à ce jour est représentée par les aménorrhées hypothalamiques (anorexie mentale...).

Stimulation de l'ovulation en FIV

L'objectif est de produire un grand nombre d'ovocytes fécondables afin de multiplier les chances d'obtenir des embryons. Elle fait appel à des doses élevées de FSH exogène (de 150 à 300 UI) administrée de façon prolongée, dans le but d'obtenir la croissance et la maturation d'un nombre important de follicules en empêchant leur atresie (prolongation de la durée de la fenêtre FSH).

Plusieurs types de protocoles de stimulation sont utilisés. Le plus classique (protocole long) fait appel à l'administration d'analogues de la GnRH (agonistes ou antagonistes) dans le but de bloquer un pic de LH prématuré et de favoriser la meilleure maîtrise de l'ovulation par l'injection d'hCG.

L'administration d'analogue agoniste de la GnRH entraîne une libération puissante et fugace des gonadotrophines (effet flare-up), puis la freination hypothalamo-hypophysaire (désensibilisation). Ainsi, l'administration de FSH après désensibilisation hypothalamique permet une croissance multifolliculaire presque sans risque de pic prématuré de LH. Le monitoring régulier (tous les 2 jours environ) de la stimulation, basé sur l'échographie ova-

POINTS FORTS

à retenir

- **L'assistance médicale à la procréation nécessite un bilan complet avant toute prise en charge.**
- **La prise en charge doit être rationnelle et adaptée aux résultats du bilan initial.**
- **Insémination intra-utérine (15 % de succès par cycle) :**
 - stimulation paucifolliculaire avec monitoring ;
 - nécessité de trompes perméables et > 1 million de spermatozoïdes après préparation.
- **FIV (jusqu'à 45 % de succès par ponction) :**
 - stimulation plurifolliculaire avec monitoring ;
 - ponction puis fécondation ;
 - transfert de 2 embryons de bonne qualité.
- **Autres techniques : ICSI, MIV, don, congélation...**
- **Principales complications de l'AMP : SHO et grossesses multiples.**
- **Débats de société autour de différents problèmes éthiques : critère du couple, statut de l'embryon, eugénisme.**

(v. **MINI TEST DE LECTURE**, p. 332)

rienne et des dosages hormonaux (estradiol, LH, progestérone), permet de suivre la croissance folliculaire, de dépister les éventuels pics de LH prématurés et d'appréhender le risque d'hyperstimulation ovarienne. Après obtention de 4 à 12 follicules matures (16 à 22 mm de diamètre), l'ovulation est déclenchée par une injection d'hCG (10 000 UI, en IM).

Complications des stimulations ovariennes

Les effets secondaires des produits de stimulation ovarienne sont relativement bien connus pour ce qui est des effets à court terme, mais plus discutés à long terme :

- bouffées de chaleur, nausées, vomissements, sensibilité mammaire, troubles de la vision (citrate de clomifène) ;
- allergies aux produits utilisés, réactions locales ;
- kystes fonctionnels induits par les analogues de la GnRH ;
- risque thromboembolique, en particulier dans le territoire cave supérieure, en rapport avec l'hyperestrogénie induite ;
- syndrome d'hyperstimulation ovarienne (v. encadré) ;
- torsion d'annexe ;
- grossesses multiples ;
- risque carcinologique : il n'a pas été démontré clairement d'augmentation du risque de cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire après traitement de l'infécondité. Cependant, le risque relatif de ces cancers est augmenté quelle que soit la cause de l'infertilité.

Le monitoring de l'ovulation s'avère par conséquent indispensable à la prévention des grossesses multiples en induction de l'ovulation ou stimulation paucifolliculaire, et du SHO en stimulation multifolliculaire (fig. 1).



INSÉMINATION ARTIFICIELLE

Technique la plus ancienne d'AMP, elle a pour objectif de promouvoir et/ou faciliter la rencontre des gamètes mâles et femelles à l'intérieur de l'appareil génital féminin.

Indications

Ce sont :

- les troubles de l'éjaculation ;
- l'infertilité masculine peu sévère (OATS) ;
- les causes cervicales : insuffisance de production et/ou de qualité de la glaire cervicale ;
- l'infertilité idiopathique ;
- l'endométriose.

Technique

L'insémination artificielle fait appel à une stimulation ovarienne mono- ou paucifolliculaire. Trente-six heures après le déclenchement de l'ovulation, le sperme est recueilli au laboratoire, par masturbation. La préparation du sperme a pour but de séparer les spermatozoïdes du plasma séminal, d'éliminer les débris cellulaires et de concentrer la suspension en spermatozoïdes mobiles et normaux, aptes à féconder l'ovocyte. Le sperme préparé est monté sur un cathéter de transfert qui est introduit au fond de la cavité utérine, où sont déposés les spermatozoïdes. Les inséminations intravaginales et intra-cervicales sont actuellement très peu utilisées, du fait de la faiblesse de leurs résultats comparativement aux inséminations intra-utérines.

SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE (SHO)

Fréquence

5 % (sévère 1 %).

Terrain :

- ▶ femme jeune ;
- ▶ terrain atopique ;
- ▶ antécédents de SHO ;
- ▶ syndrome des ovaires polykystiques (bilan à J3 du cycle : nombre de follicules antraux > 24 à l'échographie, AMH élevée) ;
- ▶ bilan prédéclenchement de l'ovulation : nombreux follicules > 16 mm à l'échographie et/ou estradiolémie > 4 000 pg/mL.

Mécanisme

Pathologie purement iatrogène. L'action de l'hCG entraîne la sécrétion, par les follicules, de substances augmentant la perméabilité capillaire (VEGF, interleukine 6, histamine...) provoquant une exsudation du liquide plasmatique avec constitution d'un troisième secteur (ascite, épanchements des séreuses) et hémococoncentration.

Deux formes de SHO :

- ▶ précoce à J3-J7 postinjection d'hCG exogène : peu grave, guérison spontanée ;
- ▶ tardive à J12-J17 postdéclenchement : risque augmenté en cas de grossesse (hCG endogène), d'autant plus que hCG élevée (grossesses multiples). Potentiellement grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Symptomatologie :

- ▶ prise de poids rapide ;
- ▶ fièvre ;
- ▶ détresse respiratoire (épanchements pleuraux/péricardique, pneumopathie, embolie pulmonaire) ;
- ▶ signes abdominaux : distension abdominale, douleur pelvienne, nausées, vomissements, diarrhée, ascite (exsudat), iléus paralytique ;
- ▶ signes cardiovasculaires : hypotension artérielle, tachycardie ;
- ▶ oligurie.

Signes biologiques :

- ▶ NFS, plaquettes : hémococoncentration, hyperleucocytose et thrombocytose ;
- ▶ ionogramme sanguin : hyponatrémie de dilution, hyperkaliémie et acidose ;
- ▶ hypoalbuminémie ;
- ▶ insuffisance rénale fonctionnelle ou organique ;
- ▶ bilan hépatique : cytolysé avec ASAT et ALAT ; plus rarement cholestase.

Complications :

- ▶ thromboemboliques : imprévisibles, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, veineuses le plus souvent (territoire supérieur). Plus rarement : infarctus du myocarde, AVC ischémique, embolie pulmonaire ;
- ▶ épanchements pleuraux, péricardiques, syndrome de détresse respiratoire aigu ;
- ▶ rénales (nécrose tubulaire aiguë) ;

- ▶ ovariennes (rares) : torsion, hémorragie intrakystique, rupture ovarienne, hémopéritoine ;
- ▶ décès.

Traitement :

- ▶ curatif :
 - antalgiques et surveillance clinique, biologique et échographique régulière en cas de forme légère,
 - hospitalisation en cas de forme sévère et éventuellement dans les formes modérées,
 - expansion volémique ± amines vasopressives dans les formes sévères,
 - rééquilibration hydroélectrolytique ;
 - anticoagulation à dose isocoagulante dans les formes modérées et sévères,
 - paracentèse (ascite, épanchements pleuraux...) si besoin,
 - traitement chirurgical de certaines complications (torsion d'annexe...),
 - surveillance ;
- ▶ préventif (le meilleur des traitements) :
 - identification des patientes à risque,
 - monitoring de l'ovulation,
 - annulation du cycle,
 - coasting (arrêt total d'administration des gonadotrophines pour atrophier certains follicules et déclenchement de l'ovulation 2 à 3 jours plus tard) ;
 - cryopréservation des embryons (évite le syndrome d'hypertension ovarienne tardif),
 - alternatives à la stimulation : MIV, FIVNAT.

Réalisation pratique et résultats

Deux conditions sont requises pour envisager la réalisation d'inséminations artificielles : l'existence d'une perméabilité tubaire uni- ou bilatérale et un nombre de spermatozoïdes après préparation du sperme supérieur à 1 million. Les taux de succès sont d'environ 12 à 18 % par tentative, dépendant de l'âge féminin (réponse à la stimulation ovarienne), de la qualité du sperme, de l'étiologie de l'infertilité et de sa durée.

Il semble que les taux de grossesse stagnent après 4 à 6 cycles de stimulation ovarienne bien conduits avec insémination intra-utérine. La fécondation in vitro est alors proposée.

FÉCONDATION IN VITRO

Indications

Ce sont :

- l'infertilité tubaire définitive ;
- l'infertilité masculine sévère (oligozoospermie sévère, azoospermie) ;
- l'endométriose majeure ;
- l'échec des inséminations artificielles.

Technique

Après stimulation plurifolliculaire permettant l'obtention de 4 à 12 follicules matures, le déclenchement de l'ovulation est effectué par une injection d'hCG. Trente-six heures après ce déclenchement par de la gonadotrophine chorionique, une ponction folliculaire est réalisée. Le même jour, le conjoint effectue un recueil de sperme par masturbation.

Le prélèvement d'ovocytes se fait au bloc opératoire sous anesthésie générale ou locale, par ponction transvaginale échoguidée des follicules dont le diamètre est supérieur à 13 mm. Le liquide folliculaire est transmis au laboratoire, où sont recherchés les complexes cumulo-ovocytaires (ovocyte entouré par les cellules de la corona radiata) à l'aide d'une loupe binoculaire. Les complexes cumulo-ovocytaires sont rincés dans un milieu de culture, puis conservés jusqu'à leur mise en fécondation.

Deux types de fécondation peuvent être utilisés : la fécondation in vitro sans micromanipulation, dite classique, et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Le choix de la modalité technique se base plus particulièrement sur le test de migration-survie des spermatozoïdes. En effet, ce test permet de sélectionner un certain nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs (les plus aptes à féconder) disponibles. Lorsque ce nombre est inférieur à 500 000 spermatozoïdes, une ICSI est pratiquée ; au-delà, une fécondation in vitro conventionnelle peut être pratiquée.

En cas de paramètres spermatiques compatibles avec une FIV classique, chaque complexe cumulo-ovocytair est entouré de 5 000 à 10 000 spermatozoïdes progressifs dans des microgouttes de milieu de culture. En cas d'ICSI, les ovocytes doivent être décoronés (élimination des cellules de la corona radiata entourant l'ovocyte), permettant de les rendre accessibles à la

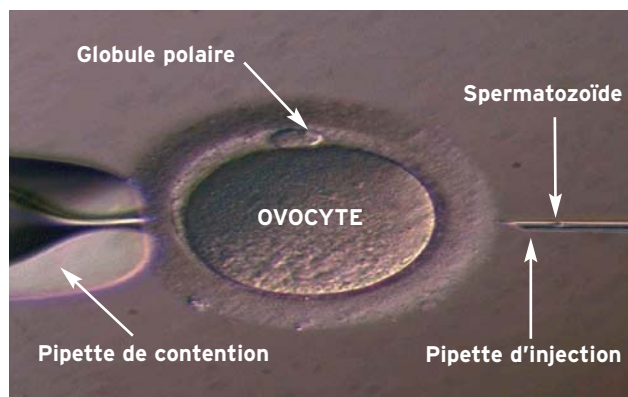


Figure 2 Ovocyte, maintenu par une pipette de contention, et transpercé par la pipette d'injection qui contient un seul spermatozoïde.

micro-injection. Dans le cadre de l'ICSI, l'ovocyte est maintenu par une micropipette de contention et un seul spermatozoïde est injecté à l'intérieur du cytoplasme (fig. 2). Après 18 à 22 heures de mise en contact des gamètes, les premiers signes de fécondation apparaissent : « zygote ou œuf fécondé ». Après 25 à 27 heures de mise en contact des gamètes, s'observe le premier clivage du zygote. Les embryons obtenus sont observés au microscope 48 heures après la ponction folliculaire et les meilleurs sont sélectionnés selon des paramètres morphologiques pour le transfert intra-utérin.

Le transfert embryonnaire est un acte clinico-biologique. Le nombre d'embryons à transférer est décidé par le biologiste et le clinicien responsable, en accord avec le couple concerné. Il est généralement recommandé de ne transférer qu'un ou deux embryons. Le transfert de trois embryons est devenu exceptionnel car il expose le couple à un risque de grossesse triple (risque d'accouchement prématuré, de fausse couche, réduction embryonnaire).

Le transfert embryonnaire est effectué sur la patiente, en position gynécologique, à l'aide d'un cathéter introduit dans la cavité utérine (éventuellement sous contrôle échographique).

Résultats (tableau 1)

En France, les taux de grossesse clinique oscillent entre 15 et 45 % (ils sont même supérieurs dans certains centres) et varient selon plusieurs paramètres (âge féminin, nombre de tentatives, performance clinico-biologique, etc.) selon le rapport annuel de l'Agence de biomédecine.

Tableau 1 Facteurs influençant les résultats de la FIV

■ Terrain : âge de la patiente (> 38 ans)
■ Indication de la FIV (endométriose > masculine)
■ Rang de la tentative
■ Qualité embryonnaire et nombre d'embryons obtenus (++ si congélation possible)

TECHNIQUES COMPLÉMENTAIRES ET ALTERNATIVES

Transfert de blastocyste

Certaines équipes pratiquent une culture embryonnaire jusqu'au 5^e jour de développement afin de transférer des embryons ayant atteint le stade de blastocyste. Le blastocyste est un embryon déjà différencié ayant une cavité blastocœlique remplie d'un liquide, des cellules trophoblastiques et des cellules formant le bouton embryonnaire. Le transfert au stade de blastocyste a pour intérêt d'être un transfert « physiologique ». En effet, dans la reproduction naturelle, c'est à ce stade que l'embryon se trouve dans la cavité utérine. De plus, cette culture prolongée constitue par elle-même un mode de sélection embryonnaire original qui permet de transférer, au maximum, les 2 embryons de meilleure qualité.

Maturation in vitro (MIV)

La MIV est une technique qui ne nécessite pas de stimulation ovarienne. Elle est proposée comme une alternative à la FIV conventionnelle chez les patientes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques, qui constituent une population très à risque de SHO. Cette technique n'est réalisée en routine que depuis environ 5 ans. Le principe est de recueillir des ovocytes à partir de la ponction de follicules antraux de petite taille (< 10 mm) et de leur permettre de terminer leur maturation, en 24 voire 48 heures, in vitro à l'aide d'un milieu spécifique. Environ 60 % des ovocytes achèvent leur première division méiotique, et peuvent être fécondés par ICSI.

Les embryons obtenus sont transférés selon les modalités précédemment décrites. Cependant, dans notre centre, les taux d'implantation après MIV restent inférieurs, de moitié, à ceux obtenus après FIV classique (10 à 15 % des embryons transférés conduiront à l'obtention d'un sac gestationnel).

FIV en cycle naturel ou semi-naturel

La fécondation in vitro sans stimulation ovarienne (cycle naturel) ou avec une stimulation modérée après sélection spontanée du follicule dominant (semi-naturel), dite « FIVNAT », offre une alternative intéressante à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HSOC) dans certaines indications.

Le seul follicule dominant arrivé à maturation est ensuite ponctionné, et l'ovocyte recueilli fécondé. L'embryon unique obtenu est transféré selon les modalités précédemment décrites. Ce type de traitement, moins coûteux et moins contraignant, nécessite des études complémentaires (prospectives, comparatives et randomisées).

Congélation de gamètes

La congélation de spermatozoïdes est réalisée depuis de nombreuses années dans les centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS). Elle permet de préserver la fertilité d'un homme en cas de pathologie dégénérative du testicule ou chez un homme devant bénéficier d'un traitement stérilisant (vasectomie, chimiothérapie, radiothérapie).

La congélation d'ovocytes est en cours de développement. Nombreuses sont les équipes très actives dans ce domaine, dont les répercussions seraient de pouvoir proposer aux femmes, dans certains cas, une conservation de la fertilité. Cette congélation est beaucoup plus difficile que celle pour les gamètes mâles, du fait de la fragilité de l'ovocyte.

Transfert d'embryon congelé

La cryoconservation de l'embryon humain s'est développée à partir de 1984, avec des protocoles simples et performants utilisant des cryoprotecteurs tels que le propanediol et le sucre. La cryoconservation d'embryons est devenue le corollaire obligatoirement de la FIV, dont le principal objectif est d'apporter des possibilités de grossesse en plus de celles obtenues grâce au transfert immédiat des embryons « frais ».

D'autres indications se sont développées. La congélation de tous les embryons permet de surseoir au transfert immédiat, lorsqu'il existe un risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (nombreux follicules matures, taux d'estradiol très élevé) ; le transfert est alors réalisé à distance des perturbations hormonales. Ces embryons congelés sont transférés lors d'un cycle ultérieur après que la patiente a bénéficié d'un traitement hormonal préparatoire de l'endomètre (estrogènes puis progestérone) afin de synchroniser au mieux l'endomètre et l'embryon en vue de la nidation. Le taux de perte est de l'ordre de 10 % lors de la décongélation. Le potentiel d'implantation est identique pour un embryon de même qualité, sans ou après congélation.

Il n'est pas autorisé de pratiquer de nouvelle stimulation avec FIV chez des couples ayant toujours à leur disposition des embryons congelés : tous les embryons doivent avoir été remplacés préalablement à la reprise d'une nouvelle procédure.

Don d'ovocyte

Le don d'ovocyte s'adresse aux patientes atteintes de ménopause précoce idiopathique ou iatrogène (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie), en cas d'altération majeure de la réserve ovarienne (échec de FIV, mauvaises répondeuses), ou de risque de transmission d'une maladie génétique (alternative au diagnostic préimplantatoire).

En France, le don d'ovocyte est très encadré par la loi. Ainsi, l'âge de la receveuse ne peut excéder 45 ans. Le don d'ovocytes est volontaire, anonyme et gratuit, ne pouvant être réalisé que par des patientes vivant en couple, déjà mères de famille. Ces restrictions entraînent par conséquent des délais extrêmement longs avant de pouvoir bénéficier de cette procédure (au moins 2 ans).

En pratique, la donneuse sélectionnée (critères morphologiques) subit une stimulation ovarienne selon un protocole de FIV classique et une ponction folliculaire. Les ovocytes recueillis sont fécondés in vitro avec les spermatozoïdes du conjoint de la receveuse. La receveuse reçoit un traitement par estrogènes naturels auquel est ajoutée de la progestérone micronisée, à partir de la veille du jour de la ponction de la donneuse afin de préparer l'utérus à recevoir l'embryon.

Don de sperme (tableau 2)

Il trouve ses indications essentiellement dans les stérilités masculines (azoospermie), les risques de transmission de maladies génétiques et chez les couples sérodiscordants (VIH, VHB et VHC).

Le sperme du donneur est congelé, conservé sous forme de paillettes, qui seront utilisées pour la pratique d'inséminations intra-utérines ou de FIV en fonction du bilan féminin.

Accueil d'embryon

Il s'adresse au couple ayant une stérilité mixte avec échec des autres techniques. Il ne concerne que les embryons surnuméraires congelés de couples ayant abandonné tout projet parental. La technique est celle du transfert d'embryons congelés. Les mères porteuses sont interdites en France.

Diagnostic préimplantatoire (DPI)

Les premières grossesses après DPI pour des couples à risque de transmission de maladies liées à l'X ont été obtenues au début des années 1990 par sélection des embryons féminins. Depuis, les techniques de DPI ont été améliorées, et des naissances ont été rapportées partout dans le monde, dans des cas de translocations et de maladies monogéniques.

Le DPI permet de diagnostiquer des pathologies génétiques au stade embryonnaire, et peut donc être considéré comme une forme de diagnostic prénatal très précoce. Il permet d'identifier les embryons exempts de remaniements chromosomiques structuraux ou numériques par hybridation in situ en fluorescence (FISH) et de maladies monogéniques par PCR (*polymerase chain reaction*), selon la pathologie concernée dans le couple. Un ou deux blastomères sont prélevés sur des embryons obtenus in vitro, avant l'implantation, au 3^e jour de leur développement. Ces cellules sont ensuite soumises à une analyse génétique. Ainsi, seuls les embryons non atteints sont réimplantés dans l'utérus au 4^e jour.

ÉTHIQUE ET AMP

Les règles déontologiques qui guident la pratique des AMP doivent répondre à quelques exigences : réflexion et décision collégiale, dans le respect du patient et de l'embryon, en accord avec les règles éthiques et économiques de nos sociétés. L'AMP fait appel à des équipes pluridisciplinaires associant tout particulièrement cliniciens et biologistes de la reproduction.

Consentement éclairé

Le couple doit être informé des méthodes proposées, de leurs risques éventuels. Les deux partenaires doivent avoir donné leur accord préalable à tout ce qui sera réalisé à partir de leurs gamètes. Ce consentement implique la transparence des résultats.

Dans le cadre de l'autoconservation de gamètes ou d'embryons, rappelons que l'équipe médicale n'est que dépositaire des gamètes ou embryons confiés. Les couples doivent être recontactés annuellement et restent responsables de leur devenir. Les donneurs de gamètes doivent de même recevoir une information précise sur les conditions du don, en particulier l'absence de bénéfices directs.

Tableau 2 Encadrement législatif du don de sperme en France

■ Âge < 45 ans	■ Vie en couple, accord de l'épouse ou de la compagne
■ Volontariat	■ Paternité prouvée
■ Gratuité	
■ Anonymat	

Cadre thérapeutique

Les AMP ne sont utilisées que dans un cadre exclusivement thérapeutique et ne sauraient être un nouveau mode de procréation. Il convient d'éviter les médications abusives et prématurées avant une étude suffisante de la fertilité du couple.

De même, les médications inutiles, en l'absence de chances réelles de succès, doivent être évitées. Le bilan pré-AMP permet à la fois d'évaluer les chances de succès selon le type d'AMP proposé et d'optimiser les conditions de son déroulement.

Responsabilité sociale

Toute demande d'AMP doit être analysée en fonction de l'intérêt de l'enfant à venir. Toute disposition est prise afin de prévenir les risques de grossesses multiples de haut rang.

Les techniques les plus simples et les moins coûteuses doivent être préférées, à chances équivalentes, aux techniques les plus lourdes. Il convient de savoir amener les couples à l'abandon de la médicalisation après bilan défavorable ou échec des tentatives.

Non-commercialisation

Le commerce des produits du corps humain est formellement interdit. De même, la gestation pour autrui (mères porteuses) n'est pas acceptée en France.

Recherche

La recherche en vue de l'amélioration des résultats de l'AMP est licite dans certaines conditions : le couple doit être informé de sa participation à un essai thérapeutique et donner son consentement éclairé par écrit après un délai de réflexion.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Pour en savoir plus



- **Fécondation, stérilité, AMP**
Monographie (Rev Prat 2006;56[5]:477-534)
- **Assistance médicale à la procréation**
Olivennes F, Hazout A, Frydman R (Abrégés Masson, 2^e édition)
- **Médecine et biologie de la reproduction**
Hamamah S, Saliba E, Benhamed M, Gold F (Masson 2^e édition)
- **Assistance médicale à la procréation**
Merviel P (édition Eska)